

Traitements inhibiteurs de la résorption osseuse en situation métastatique : bilan actuel et perspectives

Inhibitors of Bone Resorption for the Treatment of Bone Metastases: Current Status and Perspectives

J.-J. Body

Reçu le 13 janvier 2015 ; accepté le 19 février 2015
© Lavoisier SAS 2015

Résumé L'usage principal des inhibiteurs de la résorption osseuse, les bisphosphonates et le dénosumab, réside actuellement dans la prévention des complications des métastases osseuses. Des perfusions mensuelles d'acide zoledronique, le bisphosphonate le plus puissant, réduisent les complications de l'ostéolyse tumorale d'environ 40 %. Des études récentes de phase III ont démontré la supériorité du dénosumab par rapport à l'acide zoledronique pour réduire la morbidité osseuse en cas de cancer mammaire ou prostatique généralisé au niveau osseux, tandis que le dénosumab s'est révélé non inférieur à l'acide zoledronique dans l'étude portant sur les autres tumeurs solides et le myélome multiple. La toxicité globale des deux composés était similaire. Il est recommandé de débiter un inhibiteur de la résorption osseuse dès le diagnostic de métastases osseuses, en tout cas dans le cancer mammaire, mais le traitement avec ces inhibiteurs puissants de la résorption osseuse devrait être progressivement individualisé afin de mieux définir les indications de traitements espacés et de réduire la fréquence des effets secondaires. Enfin, l'acide zoledronique mais aussi le clodronate peuvent réduire le risque d'apparition de métastases osseuses et prolonger la survie chez les patientes ménopausées en situation adjuvante, mais cette possible indication des inhibiteurs de la résorption osseuse n'est pas encore reconnue.

Mots clés Métastase osseuse · Bisphosphonate · Dénosumab · Cancer du sein · Cancer prostatique

Abstract The current main use of inhibitors of bone resorption, bisphosphonates and denosumab, is the prevention of the complications of bone metastases. Monthly infusions of

zoledronic acid, the most potent bisphosphonate, decrease the complication rate of tumor-induced osteolysis by about 40%. Recent controlled double-blind phase III trials have demonstrated the superiority of denosumab against zoledronic acid to decrease skeletal morbidity in patients with bone metastases from breast or prostate cancer, and its non-inferiority in a third trial including patients with other solid tumors or myeloma. The overall toxicity was similar between both compounds. It is recommended to start an inhibitor of bone resorption as soon as bone metastases are diagnosed, at least in patients with breast cancer. However, the optimal duration of therapy is unknown and we lack validated criteria to better individualize therapy and to define the place of intermittent treatments or of larger intervals between infusions. Lastly, recent studies indicate that zoledronic acid, but also clodronate, are able to reduce the risk of bone metastases and to prolong survival, at least in postmenopausal patients with breast cancer after surgery. This use of inhibitors of bone resorption in the adjuvant setting is not admitted yet although clinical practice is likely to change in the near future.

Keywords Skeletal-related event · Bisphosphonate · Denosumab · Bone metastases · Breast cancer · Prostate cancer

Les aspects cliniques des métastases osseuses ont été récemment revus [1,2] et cet article sera centré sur les progrès majeurs obtenus grâce aux inhibiteurs de la résorption osseuse dans la prévention et le traitement des métastases osseuses des tumeurs solides.

Le squelette est le site le plus fréquemment atteint en cas de maladie métastatique, et il est le site métastatique initial préférentiel des néoplasies hormonodépendantes que sont les cancers prostatiques et mammaires. Les complications objectives des métastases osseuses sont, dans la littérature anglo-saxonne, résumées et quantifiées par le terme *skeletal-related*

J.-J. Body (✉)

Service de médecine, CHU Brugmann,
université Libre de Bruxelles (ULB),
4, place van-Gehuchten, B-1020 Bruxelles, Belgique
e-mail : jean-jacques.body@chu-brugmann.be

events (SREs) qui est aussi souvent adopté par la littérature francophone. Ce terme se réfère aux quatre complications objectives considérées comme essentielles de la maladie métastatique osseuse, en l'occurrence la nécessité d'un recours à une radiothérapie ou à une chirurgie osseuse, la survenue de fractures pathologiques ou d'une compression médullaire [1–3].

Mode d'action des inhibiteurs de la résorption osseuse : implications cliniques

L'ostéolyse tumorale est essentiellement due à une stimulation considérable de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes sous l'effet de produits de sécrétion des cellules tumorales, notamment le *PTH-related peptide* (PTHrP). Les cellules tumorales augmentent l'expression et la sécrétion de *receptor activator of NFκB ligand* (RANKL) par les cellules de la lignée ostéoblastique, notamment les ostéocytes. Le RANKL augmente la formation, l'activité et la survie des ostéoclastes, tandis que les produits de résorption de la trame osseuse vont stimuler la croissance des cellules tumorales et leur sécrétion de facteurs ostéolytiques, engendrant un « cercle vicieux » impliquant les cellules tumorales, les cellules osseuses et la trame osseuse. Les bisphosphonates et le dénosumab inhibent la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes, mais les différences dans leur mode d'action ont des implications cliniques importantes [4].

Les bisphosphonates ont une très grande affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite, et ils vont se concentrer au niveau des sites de remodelage osseux. Ils sont incorporés dans la matrice osseuse, et ils seront libérés sous l'effet du microenvironnement acide de la lacune de résorption et incorporés par les ostéoclastes actifs dont ils vont induire la mort cellulaire, interrompant ainsi le « cercle vicieux » de l'ostéolyse tumorale. La formation et l'activité des ostéoclastes sont régulées via leur récepteur RANK par l'expression et la sécrétion coordonnées de RANKL et d'ostéoprotégérine (OPG). Sous l'effet de facteurs d'origine tumorale, la sécrétion de RANKL est augmentée et celle d'OPG diminuée. Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain anti-RANKL. En neutralisant le RANKL, le dénosumab interrompt le « cercle vicieux » de l'ostéolyse tumorale. Le dénosumab inhibe aussi bien la formation que l'activité des ostéoclastes, ce qui contribue à une inhibition de la résorption osseuse plus marquée que celle induite par les bisphosphonates. Les concentrations sériques du TRAP5b, un marqueur du nombre d'ostéoclastes, ne sont d'ailleurs pas affectées par un traitement par bisphosphonates alors qu'elles diminuent lors de l'administration de dénosumab [4]. Par contre, contrairement aux bisphosphonates, le dénosumab ne se lie pas de manière prolongée à la surface osseuse, et il n'est pas incorporé dans la matrice osseuse. L'action inhibitrice du

dénosumab sur la résorption osseuse est ainsi plus marquée, mais aussi plus transitoire, et un effet « rebond » est plausible lors d'un arrêt du traitement.

Inhibiteurs de la résorption osseuse et traitement des complications des métastases osseuses

Hypercalcémie tumorale

L'hypercalcémie tumorale était une complication le plus souvent létale du cancer avancé il y a moins de 30 ans. Aujourd'hui, elle est généralement traitée aisément et efficacement par une perfusion de bisphosphonates [5]. L'incidence de l'hypercalcémie était de 10 à 15 % en cas de cancer avancé, mais sa fréquence est actuellement sans doute considérablement moindre, essentiellement grâce à un usage précoce des bisphosphonates en cas de maladie métastatique osseuse et grâce aux progrès des traitements anticancéreux. L'hypercalcémie d'origine tumorale est classiquement due à des métastases osseuses étendues ou à une sécrétion paraneoplasique de PTHrP. Il n'est toutefois pas rare que les deux mécanismes coexistent [6]. La réponse thérapeutique des deux types d'hypercalcémie est similaire lors d'un premier épisode d'hypercalcémie, mais elle est moindre lors des récives successives si l'hypercalcémie est d'origine paraneoplasique à cause de l'importance progressivement croissante de la réabsorption rénale de calcium sous l'influence du PTHrP [7]. Une réhydratation et l'administration d'un bisphosphonate ont supplanté les autres modalités thérapeutiques [5].

Le pamidronate, plus efficace que le clodronate, a constitué pendant longtemps le traitement classique de l'hypercalcémie tumorale. De grandes séries ont montré qu'une dose de 90 mg était plus efficace que des doses de 30 ou 60 mg et permettait de normaliser la calcémie dans plus de 90 % des cas [8]. La puissance remarquable de l'acide zolédronique fut initialement démontrée dans une étude de phase I conduite difficilement, car la firme possédant cette médication le voyait comme un compétiteur interne au pamidronate [9]. Une étude randomisée, conduite aux États-Unis chez des patients présentant une hypercalcémie modérée à sévère (Ca corrigé > 12 mg/dl), démontra ensuite la supériorité de l'acide zolédronique par rapport au pamidronate, particulièrement chez les patients ne présentant pas de métastases osseuses [10]. Une perfusion de 4 mg d'acide zolédronique, de préférence en un minimum de 30 minutes, normalise la calcémie dans plus de 90 % des cas pendant une durée médiane d'au moins un mois [10]. L'acide zolédronique est toutefois contre-indiqué chez les patients dont la clairance de créatinine est inférieure à 30 ml/min. C'est le succès de cette étude qui a initié les études de phase III ayant comparé

l'acide zolédronique au pamidronate chez les patients présentant des métastases osseuses.

Le dénosumab a été récemment testé chez 15 patients ne répondant pas ou plus aux bisphosphonates et gardant une calcémie supérieure à 12,5 mg/dl. Une réponse thérapeutique cliniquement significative a été observée chez 12 des 15 patients avec une normalisation de la calcémie chez dix d'entre eux [11]. Le dénosumab pourrait donc être particulièrement utile chez les patients ayant une hypercalcémie récidivante ne répondant plus aux traitements classiques, mais il n'est pas (encore) enregistré pour cette indication en Europe. Par ailleurs, lors des études randomisées de phase III comparant l'acide zolédronique au dénosumab chez des patients présentant des métastases osseuses, il y avait significativement moins d'épisodes d'hypercalcémie, qu'ils soient uniques ou récidivants, dans le groupe recevant le dénosumab que dans le groupe traité par l'acide zolédronique [12].

Douleurs métastatiques osseuses : radiothérapie et/ou bisphosphonates

La radiothérapie est un traitement classique des métastases osseuses douloureuses. Ses indications et son efficacité sont revues dans ce numéro spécial par Sébastien Thureau.

L'activité antalgique des bisphosphonates chez les patients présentant des métastases osseuses douloureuses est connue depuis plusieurs années [1–3]. Elle a été démontrée dans des traitements courts, parfois intensifs avec des bisphosphonates non néphrotoxiques [13], et la diminution du besoin de radiothérapie externe lors du traitement au long cours est une mesure indirecte de leur activité antalgique [14–19]. La prévention des douleurs osseuses par les bisphosphonates fait maintenant partie intégrante de la prise en charge au long cours des patients présentant une maladie métastatique osseuse. La qualité de vie globale et les capacités fonctionnelles des patients sont améliorées de façon significative [20]. Enfin, un essai randomisé récent a comparé, chez 470 patients atteints de cancer prostatique présentant des métastases osseuses douloureuses, les effets d'une dose unique de 8 Gy de radiothérapie sur un site métastatique douloureux aux effets d'une perfusion unique de 6 mg du bisphosphonate ibandronate. De façon remarquable, la réponse antalgique est similaire dans les deux groupes thérapeutiques à 4 et à 12 semaines [21].

Malgré ces résultats parfois impressionnants, les bisphosphonates sont à considérer comme des coanalgésiques, et ils ne peuvent évidemment pas remplacer les opiacés pour le traitement des douleurs osseuses sévères. La nécessité de recourir aux opiacés est toutefois devenue un nouveau paramètre d'efficacité des inhibiteurs de la résorption osseuse et le dénosumab s'est montré plus efficace à ce propos que l'acide zolédronique dans les essais récents

ayant comparé les deux molécules [22]. Dans l'étude comparative conduite chez les patientes atteintes de cancer mammaire métastatique au niveau osseux, une aggravation cliniquement significative des douleurs osseuses était retardée chez les patientes traitées par le dénosumab par rapport au groupe recevant l'acide zolédronique (9,7 versus 5,8 mois ; $p = 0,002$) [23]. Une amélioration de la qualité de vie, indépendamment de l'amélioration des douleurs osseuses, était également plus fréquente dans le groupe dénosumab [24].

Inhibiteurs de la résorption osseuse et prévention des complications osseuses

Les bisphosphonates font maintenant partie de notre arsenal thérapeutique pour réduire la fréquence des SREs chez les patients souffrant de métastases osseuses, ainsi que le démontrent plusieurs essais contrôlés contre placebo ou comparant deux agents actifs. L'acide zolédronique n'a démontré sa supériorité par rapport au pamidronate qu'en comparant des objectifs secondaires, tandis que le dénosumab a récemment montré sa supériorité par rapport à l'acide zolédronique, tant en termes d'objectifs primaires qu'en termes d'objectifs secondaires.

Les critères primaires d'efficacité ont généralement concerné le premier SRE, qu'il s'agisse du délai pour observer sa survenue ou de la proportion de patients présentant au moins un SRE durant l'étude. De tels paramètres sont statistiquement robustes, mais, sur le plan clinique, une analyse intégrant l'ensemble des SREs est sans doute plus conséquente. Le taux de morbidité osseuse annuel ou le nombre de périodes (le plus souvent de trois mois) avec au moins un SRE prennent plus correctement en compte cette réalité clinique. Les « analyses en événements multiples », le plus souvent selon la méthode d'Anderson-Gill, modélisent l'ensemble des SREs ainsi que l'intervalle entre elles. Ces analyses permettent le calcul d'un risque relatif (RR) de survenue d'un SRE dans un bras thérapeutique par rapport à l'autre. Le nombre de patients devant être traités pour éviter la survenue du premier SRE, ou pour éviter la survenue d'événements subséquents, est une autre façon de comparer l'efficacité de deux agents.

Cancer du sein

L'efficacité du clodronate et du pamidronate a été démontrée dans plusieurs essais contrôlés [25–27]. Comme pour l'hypercalcémie tumorale, le clodronate est un « antirésorbeur » moins efficace que le pamidronate. Des perfusions mensuelles de 90 mg de pamidronate pendant deux ans réduisent la morbidité osseuse de plus d'un tiers et prolongent de près de 50 % le délai pour que survienne le premier

SRE [26,27]. Le pamidronate constituait pendant longtemps le traitement standard avant que ne soient développés des bisphosphonates plus pratiques à administrer et potentiellement plus efficaces comme l'acide zolédronique et l'ibandronate. L'acide zolédronique est actuellement le bisphosphonate le plus utilisé en oncologie.

Trois études multicentriques, randomisées, en double insu, ont établi l'efficacité de l'acide zolédronique dans le cancer du sein et le myélome multiple, dans le cancer de la prostate, et dans les autres tumeurs solides. Dans l'étude incluant des patients atteints de cancer du sein ou de myélome multiple ($n = 1\ 648$), 4 ou 8 mg d'acide zolédronique (perfusé en 15 minutes) étaient comparés à 90 mg de pamidronate (perfusé en deux heures), tous deux administrés toutes les trois à quatre semaines [19,27]. La proportion de patients présentant au moins un SRE fut similaire dans les trois groupes, remplissant le critère de non-infériorité, mais pas de supériorité, de l'acide zolédronique par rapport au pamidronate. La dose de 8 mg d'acide zolédronique ne fut pas plus efficace, mais elle se révéla plus néphrotoxique et elle fut abandonnée. Une « analyse en événements multiples », qui était préprogrammée, démontra toutefois que l'acide zolédronique réduit le risque de développer une complication osseuse de 20 % par rapport au pamidronate dans le sous-groupe de patientes présentant un cancer du sein ($p < 0,05$) [27]. En plus de cet avantage clinique, l'administration pratique sous la forme d'une perfusion brève explique que l'acide zolédronique était jusqu'il y a peu considéré, et est encore considéré par certains, comme le traitement de référence de la maladie métastatique osseuse du cancer mammaire.

L'ibandronate, un autre aminobisphosphonate, a également démontré son efficacité dans des études contrôlées contre placebo, tant par voie intraveineuse que par voie orale [15,16,28]. Le critère primaire d'efficacité dans ces études consistait en une réduction du nombre de périodes de 12 semaines avec au moins un SRE, et il fut atteint dans les deux types d'étude. Une « analyse en événements multiples » (selon Poisson) démontra que l'ibandronate diminue de 38–40 % le risque de présenter un SRE ($p < 0,005$). L'ibandronate oral constitue une option thérapeutique particulièrement intéressante pour les patients sous hormonothérapie, d'autant plus qu'il n'est pas ou très peu néphrotoxique, mais il n'est pas disponible en France.

Le schéma thérapeutique du dénosumab utilisé dans les essais comparatifs de phase III a été établi à partir des résultats de deux études de phase II suivant elles-mêmes les effets biochimiques dose-réponse déterminés dans l'étude de phase I [22]. Ces essais ont notamment permis de démontrer que le dénosumab réduit de manière similaire les taux de NTX urinaire, un marqueur classique de la résorption osseuse, chez des patients non préalablement traités par bisphosphonates (réduction du NTX de 75 %

et chez des patients recevant des bisphosphonates mais gardant une ostéolyse active (réduction du NTX de 80 %) [29]. Les patients ayant une réponse biochimique inadéquate sous bisphosphonates pourraient donc particulièrement bénéficier d'un changement de thérapeutique vers le dénosumab.

L'étude comparative randomisée, en double insu, de phase III entre le dénosumab (120 mg sc toutes les quatre semaines) et l'acide zolédronique (4 mg en perfusion toutes les quatre semaines) a inclus 2 046 patientes présentant un cancer du sein métastaté au niveau squelettique [30]. Le délai pour que survienne le premier SRE, le critère primaire d'efficacité, est prolongé de 18 % dans le groupe dénosumab par rapport au groupe acide zolédronique (RR = 0,82 ; $p = 0,01$ par un test de supériorité). Le délai médian pour que survienne le premier SRE est de 26,4 mois dans le groupe acide zolédronique et n'est pas atteint dans le groupe dénosumab. Une « analyse en événements multiples » montre que la morbidité osseuse globale est diminuée de 23 % dans le groupe dénosumab par rapport au groupe acide zolédronique ($p = 0,001$). Le taux moyen de morbidité osseuse est également réduit de 22 % dans le groupe dénosumab (Tableau 1). Le récent consensus de l'American Society for Clinical Oncology (ASCO) conclut qu'il n'y a pas d'évidence suffisante pour recommander un agent plutôt qu'un autre dans la prévention des SREs dans le cancer mammaire, le pamidronate, l'acide zolédronique et le dénosumab étant considérés comme ayant une efficacité équivalente [33]. Cette conclusion est à tout le moins surprenante, l'essai contrôlé de phase III ayant pourtant bien démontré que le dénosumab a une efficacité supérieure à celle de l'acide zolédronique dans le cancer du sein métastaté au niveau osseux, même si la survie n'est pas améliorée et si le rapport coût/efficacité devait être étudié davantage.

Il est actuellement recommandé de débiter les bisphosphonates ou le dénosumab dès le diagnostic de métastase (s) osseuse(s), même au stade asymptomatique, afin de retarder la survenue du premier SRE et de réduire la morbidité osseuse globale, d'autant plus que nous n'avons pas de critères validés qui nous permettraient de définir les patients à risque de présenter un SRE et donc susceptibles de recevoir d'emblée ou non un traitement inhibiteur de la résorption osseuse [34]. La supériorité du dénosumab par rapport à l'acide zolédronique a été démontrée dans des études conduites de façon rigoureuse et avec des critères d'efficacité définis au préalable, permettant de conclure que le dénosumab est a priori le premier choix thérapeutique dans cette situation clinique. Toutefois, il n'y a pas de données suffisantes pour proposer de remplacer systématiquement un traitement par acide zolédronique par le dénosumab. Les patientes âgées ont souvent une altération de la fonction rénale et les recommandations récentes de l'International

Tableau 1 Études de phase III comparant l'acide zolédronique au dénosumab pour la prévention des complications des métastases osseuses.			
	Cancer du sein [30]	Cancer prostatique [31]	Autres tumeurs solides/myélome multiple [32]
Bras thérapeutiques (nombre de patients)	Dénosumab, 120 mg s.c. ($n = 1\ 026$) Acide zolédronique, 4 mg i.v. ($n = 1\ 020$)	Dénosumab, 120 mg s.c. ($n = 951$) Acide zolédronique, 4 mg i.v. ($n = 953$)	Dénosumab, 120 mg s.c. ($n = 886$) Acide zolédronique 4 mg i.v. ($n = 890$)
Temps médian durant l'étude	17 mois	Dénosumab, 12,2 mois Acide zolédronique, 11,2 mois	Dénosumab, 7 mois Acide zolédronique, 7 mois
Délai médian de survenue du premier SRE (= objectif primaire)	Dénosumab, non atteint Acide zolédronique, 26,4 mois RR : 0,82 (0,71–0,95) $p < 0,001$ (test de non-infériorité) $p = 0,01$ (test de supériorité)	Dénosumab, 20,7 mois Acide zolédronique, 17,1 mois RR : 0,82 (0,71–0,95) $p = 0,0002$ (test de non-infériorité) $p = 0,008$ (test de supériorité)	Dénosumab, 20,6 mois Acide zolédronique, 16,3 mois RR : 0,84 (0,71–0,98) $p = 0,0007$ (test de non-infériorité) $p = 0,06$ (test de supériorité)
Survenue d'un ou plusieurs SREs (analyse en événements multiples)	Dénosumab vs acide zolédronique RR : 0,77 (0,66–0,89) $p = 0,001$ (test de supériorité)	Dénosumab vs acide zolédronique RR : 0,82 (0,71–0,94) $p = 0,008$ (test de supériorité)	Dénosumab vs acide zolédronique RR : 0,90 (0,77–1,04) $p = 0,14$ (test de supériorité)
RR : risque relatif (intervalle de confiance : 95 %) ; SRE : <i>skeletal-related event</i> (adapté de Body [22]).			

Society of Geriatric Oncology et de la European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) sont en faveur du dénosumab chez ces patients [35].

Les critères d'arrêt éventuel de la médication sont beaucoup moins clairs [34]. L'ASCO recommande de poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait une réduction « substantielle » de l'état général du patient, c'est-à-dire jusqu'en situation purement palliative, ce qui est en désaccord avec la durée des études qui n'a généralement pas excédé deux-trois ans. Le bénéfice potentiel de la prolongation du traitement inhibiteur de la résorption osseuse au-delà de trois ans n'a été que très peu étudié. L'arrêt temporaire de l'acide zolédronique ou une réduction de la fréquence d'administration est recommandé par la plupart des experts chez les patientes dont la maladie osseuse est bien contrôlée, mais ces recommandations ont des bases essentiellement empiriques. Les données à long terme de la phase d'extension de l'étude comparant le dénosumab à l'acide zolédronique ne sont pas encore publiées. Dans cette étude, la durée de traitement par dénosumab atteint presque cinq ans, mais le nombre de patientes est faible. La pharmacocinétique du dénosumab n'est pas en faveur d'un arrêt temporaire du traitement, et il n'y a pas encore de données quant à l'efficacité de traitements intermittents. Le maintien de l'efficacité clinique du dénosumab requiert donc actuellement un traitement continu ; des études à long terme sont en cours, et elles devraient donner davantage d'informations

sur le rapport bénéfices/risques d'une administration très prolongée ou d'une administration intermittente.

Cancer de la prostate

Les métastases osseuses de cancer prostatique sont typiquement ostéoblastiques, mais cette stimulation anarchique de la formation osseuse s'accompagne d'un accroissement marqué de la résorption osseuse. Les études ayant testé l'efficacité du clodronate ou du pamidronate contre un placebo furent négatives [36]. L'efficacité de l'acide zolédronique a par contre été démontrée dans une étude comportant 643 hommes présentant des métastases osseuses dans le cadre d'un cancer prostatique résistant à la castration. La proportion de patients présentant un SRE durant l'étude était réduite de 25 % et, dans une « analyse en événements multiples », le risque de développer un SRE était réduit de 36 % dans le groupe acide zolédronique par rapport au groupe placebo [18]. Il est possible qu'une partie de l'effet bénéfique ait été due à la prévention des fractures ostéoporotiques induites par la castration.

Tout comme pour le cancer mammaire, il a été récemment démontré que le dénosumab a une efficacité supérieure à celle de l'acide zolédronique. L'étude a inclus 1 904 hommes, présentant un cancer prostatique résistant à la castration et des métastases osseuses, qui ont été randomisés en double insu entre le dénosumab et l'acide zolédronique selon un

schéma analogue à celui de l'étude conduite dans le cancer du sein. Le délai pour que survienne le premier SRE est prolongé de 3,6 mois en moyenne ($p = 0,008$ pour un test de supériorité) et le risque de présenter un ou plusieurs SREs durant le traitement est réduit de 18 % dans le groupe dénosumab (RR = 0,82 ; IC 95 % : [0,71–0,94] ; $p = 0,008$; Tableau 1). Il convient de souligner qu'il y a deux fois moins d'épidurites carcinomateuses, le SRE le plus redoutable dans le cancer prostatique, dans le groupe dénosumab. Comme pour l'étude conduite dans le cancer du sein, il n'y a toutefois pas de différence significative en termes de survie [31].

Ces études suggèrent que l'acide zolédronique ou le dénosumab devraient être recommandés à tous les patients présentant un cancer prostatique métastasé au niveau osseux et résistant à la castration. Il est parfois tentant de débiter ce type de traitement avant que la maladie ne devienne résistante à la castration, particulièrement en cas de douleurs osseuses ou de survenue d'un SRE. Toutefois, cette attitude n'est pas à recommander au vu des résultats d'une étude récente conduite chez 645 patients présentant un cancer prostatique métastatique mais toujours sensible à la castration. Les patients ont été randomisés entre acide zolédronique 4 mg ou placebo toutes les quatre semaines, données pendant environ un an. Le but primaire de l'étude était le délai pour que survienne le premier SRE. Il n'y eut pas de différence significative entre les deux groupes (31,9 mois dans le groupe acide zolédronique versus 29,8 mois dans le groupe placebo) [37]. Il n'y a donc actuellement pas d'argument scientifique pour débiter un inhibiteur de la résorption osseuse tant que le cancer prostatique est encore sensible à la castration.

Autres tumeurs solides

Dans une étude de phase III comportant un bras placebo chez des patients atteints de cancer pulmonaire ou d'autres tumeurs solides, les résultats obtenus avec l'acide zolédronique ont été nettement moins impressionnants que ceux obtenus dans les études résumées ci-dessus, en partie à cause de la survie médiocre des patients atteints de cancer pulmonaire empêchant un traitement suffisamment long. À neuf mois, le critère premier de supériorité (pourcentage de patients présentant un SRE) n'était pas atteint. Toutefois, une « analyse en événements multiples » suggérait un effet favorable de l'acide zolédronique [38].

Plus récemment, l'acide zolédronique a été comparé au dénosumab chez 1 779 patients présentant des métastases osseuses dues à des tumeurs autres que le cancer prostatique ou mammaire [32]. Environ 40 % des patients dans cette étude avaient un cancer pulmonaire et 10 % avaient un myélome multiple. Le dénosumab se révèle non inférieur (RR = 0,84 ; IC 95 % : [0,71–0,98]), mais pas significativement supérieur, à l'acide zolédronique pour retarder la survenue

du premier SRE. Une « analyse en événements multiples » ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau 1). Dans ce type de tumeurs, il semble raisonnable de ne débiter l'acide zolédronique ou le dénosumab que si le squelette est le site métastatique prédominant et si l'espérance de vie est d'au moins trois mois.

Une analyse intégrée des trois études pivotales ayant comparé le dénosumab à l'acide zolédronique était prévue avant de conduire ces études, étant donné leur schéma identique. Cette analyse a confirmé les résultats des trois études, tant au niveau du critère d'efficacité primaire que des critères d'efficacité secondaire [39]. Vu le nombre élevé de patients dans cette analyse intégrée, elle est particulièrement utile pour comparer l'incidence des effets secondaires entre ces deux molécules (voir ci-dessous).

Effets secondaires

Les bisphosphonates et le dénosumab sont généralement bien tolérés, mais les occasionnels effets secondaires sont d'autant plus importants à considérer lorsque ces molécules sont ou seront utilisées en situation adjuvante (voir ci-dessous).

L'hypocalcémie induite par ces puissants inhibiteurs de la résorption osseuse est le plus souvent discrète et asymptomatique ; les cas d'hypocalcémie sévère sont exceptionnels. Une carence prolongée en vitamine D, un remodelage osseux accru, une insuffisance rénale, des métastases de type blastique sont des facteurs de risque importants (manuscrit en préparation). Il est toutefois conseillé d'administrer des suppléments de calcium et de vitamine D à tous les patients recevant un traitement prolongé par acide zolédronique ou dénosumab pour réduire le risque d'hypocalcémie aiguë mais aussi les conséquences d'une hyperparathyroïdie secondaire chronique essentiellement délétère pour l'os cortical. Dans les essais comparatifs résumés ci-dessus, l'hypocalcémie a été rapportée plus souvent chez les patients traités par dénosumab que par acide zolédronique (12,4 vs 5,3 %), reflétant une inhibition plus marquée de la résorption osseuse [39]. Il est actuellement conseillé de mesurer régulièrement la calcémie chez les patients traités par dénosumab, particulièrement en début de traitement. Par ailleurs, l'acide zolédronique est potentiellement néphrotoxique, et un contrôle de la fonction rénale est recommandé avant chaque perfusion afin d'adapter la dose en fonction de la clairance de la créatinine. Par contre, le suivi de la fonction rénale n'est pas nécessaire pour le dénosumab dont la pharmacocinétique ne dépend pas de la fonction rénale. Enfin, le dénosumab ne provoque pas ou peu de réactions de type grippal au début du traitement alors que ce type de réaction n'est pas rare après les premières perfusions d'acide zolédronique.

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) est l'effet secondaire le plus redoutable d'un traitement prolongé par acide zolédronique ou dénosumab [1,40–42]. La présentation clinique de l'ONM est très variable, allant d'une exposition osseuse asymptomatique à la formation de séquestres osseux, de surinfections douloureuses, de fistules chroniques ou même de fractures. La définition, le diagnostic précoce, le traitement et le suivi de l'ONM ont été précisément définis [41]. Selon les séries, la prévalence de l'ONM chez les patients cancéreux varie entre 1 et 10 % lors d'un traitement prolongé par bisphosphonates, le risque étant le plus élevé chez les patients atteints de myélome multiple. Elle survient typiquement après une extraction dentaire, mais elle peut aussi survenir sans traumatisme évident. L'inhibition prolongée du remodelage osseux joue un rôle clé dans la pathogenèse de l'ONM, causant une absence de réparation des microfractures physiologiques induites par le stress répété des forces masticatoires. Le risque est plus élevé chez les patients traités par acide zolédronique que par pamidronate, mais il est davantage lié à la durée du traitement qu'au type de bisphosphonate [40]. Dans les études comparatives entre l'acide zolédronique et le dénosumab, davantage de cas ont été rapportés dans le groupe dénosumab, mais l'analyse intégrée des trois essais comparatifs ne montre pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes thérapeutiques ni dans l'incidence (1,8 vs 1,3 % ; $p = 0,13$) ni dans le délai d'apparition de l'ONM [42]. Un examen dentaire complet suivi d'un traitement approprié doit être effectué avant d'entamer un traitement par acide zolédronique ou dénosumab afin d'éviter autant que possible les procédures invasives en cours de traitement. L'implémentation d'un programme de prévention, incluant aussi des soins dentaires réguliers et le maintien d'une hygiène buccale adéquate, paraît pouvoir réduire de plus de 50 % l'incidence de l'ONM [43,44].

Prolongation de la survie

Une revue des études ayant testé l'efficacité de l'acide zolédronique contre un placebo a permis de montrer une prolongation de la survie chez les patients recevant le traitement actif dans le sous-groupe de patients ayant un remodelage osseux élevé au départ (RR = 0,69 ; $p = 0,003$), et cela indépendamment de l'effet sur la prévention des SREs. Les covariables associées à cet effet favorable de l'acide zolédronique sur la survie globale étaient tous caractéristiques d'une maladie plus avancée (hypoalbuminémie, antécédent de SRE, LDH élevées...). Ces données suggèrent que les patients dont le pronostic est sombre sont davantage susceptibles de bénéficier d'un effet favorable des médicaments antirésorbeurs en termes de survie globale [45]. Toutefois, les études comparatives entre l'acide zolédronique et le dénosumab n'ont pas montré de différence en termes de survie globale.

Inhibiteurs de la résorption osseuse et prévention des métastases osseuses

Un traitement par bisphosphonates ou dénosumab peut empêcher la perte osseuse induite par les traitements adjuvants du cancer du sein et du cancer prostatique [46–48]. Les études récentes avec l'acide zolédronique chez les patientes traitées par hormonothérapie adjuvante pour un cancer mammaire ont mis en évidence un autre effet potentiel des bisphosphonates, en l'occurrence une réduction du risque de récurrence. Cette molécule a le potentiel pour réduire la masse tumorale intraosseuse, que ce soit de manière indirecte en inhibant le remodelage osseux et en interrompant le « cercle vicieux » ou de façon directe via l'un ou l'autre de plusieurs effets antitumoraux démontrés in vitro [49].

Les essais initiaux menés avec le clodronate en situation adjuvante ont donné des résultats contradictoires, mais dans la seule étude ancienne contrôlée contre placebo, incluant plus de 1 000 patientes, le clodronate administré pendant deux années a permis de réduire l'incidence des métastases osseuses et de prolonger la survie [50]. L'essai thérapeutique récent du National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-34 comparant le clodronate au placebo en situation adjuvante a indiqué que la survie sans récurrence, osseuse ou non osseuse, est significativement prolongée chez les femmes âgées d'au moins 50 ans à l'inclusion même si la survie globale n'était pas statistiquement différente au moment de l'analyse [51]. Concernant l'acide zolédronique, l'essai princeps de phase III conduit par l'Autrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG)-12 chez 1 800 femmes préménopausées traitées pour un cancer du sein hormonodépendant et recevant un traitement médical castrateur pendant trois ans en combinaison avec le tamoxifène ou l'anastrozole démontre que l'addition d'acide zolédronique permet non seulement d'empêcher la perte osseuse sévère induite par ce traitement hormonal combiné, mais aussi de prolonger de manière significative la survie sans récurrence. La réduction du risque de récurrence est en fait observée chez les patientes âgées de plus de 40 ans à l'inclusion. L'effet sur la survie sans récurrence a été confirmé après un suivi moyen de cinq ans (RR = 0,68 ; $p = 0,009$) avec une tendance à la prolongation de la survie (RR = 0,67 ; $p = 0,09$) [52]. Ces données ont été confirmées lors d'une présentation récente analysant les données à six ans, soit trois ans après l'arrêt du traitement adjuvant. Concernant le traitement adjuvant des patientes ménopausées, les études princeps sont les essais Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trials (Z-FAST et ZO-FAST) qui ont évalué l'efficacité de l'acide zolédronique dans la prévention de la perte osseuse induite par l'inhibiteur d'aromatase létrozole. Les patientes ont été traitées par létrozole et

randomisées pour recevoir l'acide zolédronique soit d'emblée, soit de manière retardée lors de la survenue d'une fracture de fragilité ou en cas de perte importante de masse osseuse. Tout comme pour les femmes préménopausées dans l'étude ABCSG-12, le groupe recevant l'acide zolédronique d'emblée a bénéficié d'une diminution significative du taux de récurrence. Les analyses à trois ans de l'étude ZO-FAST ($n = 1065$) ont ainsi montré une réduction de 41 % du risque de récurrence ($p = 0,03$) [53]. Enfin et surtout, l'étude Adjuvant Zoledronic Acid Recurrence (AZURE) n'avait plus comme but principal la prévention de la perte osseuse mais bien d'étudier les effets antitumoraux de l'acide zolédronique. AZURE est une étude randomisée ouverte de phase III incluant 3 360 patientes atteintes de cancer du sein (stade II/III) qui a évalué les effets de l'acide zolédronique pendant cinq ans, donné selon un schéma plus intensif que dans l'étude ABCSG-12, en plus du traitement adjuvant standard. L'analyse de toute la population incluse ne montre pas de différence significative entre les deux groupes, ni pour la survie sans récurrence ni pour la survie globale. Une étude de sous-groupes, planifiée avant le début de l'étude, indique toutefois que les patientes traitées par l'acide zolédronique et qui avaient 60 ans ou plus lors de l'inclusion, ou qui étaient ménopausées depuis plus de cinq ans, ont bénéficié d'une prolongation significative de la survie sans récurrence ($RR = 0,76$; $p < 0,05$) et de la survie globale ($RR = 0,71$; $p < 0,05$) [54]. Cette observation est en fait très similaire à celle faite dans le groupe des femmes de plus de 40 ans dans l'étude ABCSG-12 résumée plus haut. Ces analyses suggèrent que des concentrations osseuses très basses en estrogènes pourraient permettre aux bisphosphonates d'exercer leur « effet antitumoral » sans doute via le maintien d'une quiescence des cellules tumorales au niveau de niches ostéomédullaires.

Une méta-analyse à l'échelle individuelle conduite par le Early Breast Cancer Trials Collaborative Group (EBCTCG) a été récemment présentée [55]. La méta-analyse a inclus les données de plus de 18 000 femmes incluses dans 26 essais randomisés ayant testé un bisphosphonate en situation adjuvante. La majorité de ces patientes avaient reçu soit du clodronate 1 600 mg/j, soit de l'acide zolédronique 4 mg tous les six mois ou selon un schéma plus intensif (étude AZURE). Dans la population globale, la prise de bisphosphonates a réduit significativement l'incidence de métastases osseuses. Chez les patientes ménopausées, l'efficacité des bisphosphonates en situation adjuvante paraît particulièrement remarquable, permettant une réduction significative de l'incidence des métastases osseuses et extraosseuses ainsi qu'une prolongation significative de la survie [55]. Il convient d'attendre la publication complète des résultats ainsi que des consensus d'experts, mais il est probable que ces résultats vont modifier notre pratique quotidienne.

Liens d'intérêts : J.-J. Body déclare avoir perçu des honoraires (en tant que consultant et conférencier) du laboratoire Amgen.

Références

1. Body JJ (2011) New developments for treatment and prevention of bone metastases. *Curr Opin Oncol* 23: 338–42
2. Body JJ (2015) Les inhibiteurs de la résorption osseuse : du traitement de l'hypercalcémie tumorale à la prévention des métastases. *Réflexions rhumatologiques* (in press)
3. Body JJ (2006) Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res* 12: 6258s–63s
4. Baron R, Ferrari S, Russell RG (2011) Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 48: 677–92
5. Body JJ (2004) Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol* 24: 48–54
6. Grill V, Ho P, Body JJ, et al (1991) Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 1309–15
7. Body JJ, Louvieux I, Dumon JC, et al (2000) Decreased efficacy of bisphosphonates for recurrences of tumor-induced hypercalcemia. *Support Care Cancer* 8: 398–404
8. Body JJ, Dumon JC (1994) Treatment of tumour-induced hypercalcaemia with the bisphosphonate pamidronate: dose-response relationship and influence of tumour type. *Ann Oncol* 5: 359–63
9. Body JJ, Lortholary A, Romieu G, et al. (1999) A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 14: 1557–61
10. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. (2001) Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 19: 558–67
11. Hu MI, Glezerman I, Lebouilleux S, et al. (2013) Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst* 105: 1417–20
12. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al. (2011) Effect of denosumab treatment on prevention of hypercalcemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer* 47: S237 (Poster 3051)
13. Mancini I, Dumon JC, Body JJ (2004) Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol* 22: 3587–92
14. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. (1998) Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate: Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 16: 2038–44
15. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. (2003) Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14: 1399–405
16. Body JJ, Diel IJ, Bell R, et al. (2004) Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 111: 306–12
17. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. (2005) Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 23: 3314–21

18. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. (2004) Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 96: 879–82
19. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. (2001) Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 7: 377–87
20. Diel IJ, Body JJ, Lichinitzer MR, et al. (2004) Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 40: 1704–12
21. Hoskin P, Sundar S, Reczko K, et al. (2011) A multicentre randomised trial of ibandronate compared to single dose radiotherapy for localised metastatic bone pain in prostate cancer. Proceedings of the “European Society of Medical Oncology” Congress 6: Abstr. 7LBA
22. Body JJ (2012) Denosumab for the management of bone disease in patients with solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 12: 307–322
23. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. (2013) Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer* 119: 832–8
24. von Moos R, Body JJ, Egerdie B, et al. (2013) Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. *Support Care Cancer* 21: 3497–507
25. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, et al. (1993) Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 11: 59–65
26. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. (1999) Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial: Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 17: 846–54
27. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. (2003) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 98: 1735–44
28. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. (2004) Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 90: 1133–7
29. Body JJ, Lipton A, Gralow J, et al. (2010) Effects of denosumab in patients with bone metastases with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res* 25: 440–6
30. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. (2010) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28: 5132–9
31. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377: 813–22
32. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29: 1125–32
33. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. (2011) American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 1221–7
34. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. (2014) Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 25: iii124–iii37
35. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. (2012) Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 13: e148–60
36. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. (2003) Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 21: 4277–84
37. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. (2014) Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 32: 1143–50
38. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. (2004) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 100: 2613–21
39. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. (2012) Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 48: 3082–92
40. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR (2006) Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144: 753–61
41. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. (2007) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 22: 1479–91
42. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. (2012) Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 23: 1341–7
43. Montefusco V, Gay F, Spina F, et al. (2008) Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 49: 2156–62
44. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al. (2012) Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol* 23: 193–200
45. Coleman RE, Lipton A, Costa L, et al. (2013) Possible survival benefits from zoledronic acid treatment in patients with bone metastases from solid tumours and poor prognostic features — an exploratory analysis of placebo-controlled trials. *J Bone Oncol* 2: 70–6
46. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. (2007) Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostatic cancer — a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 18: 1439–50
47. Body JJ (2011) Increased fracture rate in women with breast cancer: a review of the hidden risk. *BMC Cancer* 11: 384
48. Rizzoli R, Body JJ, De Censi A, et al. (2012) Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCO position paper. *Osteoporos Int* 23: 2567–76. doi: 10.1007/s00198-011-1870-0. Epub 2012 Jan 20
49. Clezardin P (2011) Bisphosphonates’ antitumor activity: an unveiled side of a multifaceted drug class. *Bone* 48: 71–9
50. Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al. (2002) Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 3219–24
51. Paterson AH, Anderson SJ, Lembersky BC, et al. (2012) Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer

- (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol* 13: 734–42
52. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al (2011) Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 12: 631–641
 53. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. (2013) Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol* 24: 398–405
 54. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. (2011) Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 365: 1396–1405
 55. Coleman RE, Gnant M, Paterson A, et al. (2013) Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Cancer Res* 73: S4–S7